

## DETAILED DESCRIPTION

---

### [Detailed Description of the Invention]

#### [0001]

[Field of the Invention] Invention of this application relates to the manufacture approach of optical-activity alcohols. Invention of this application relates to the new manufacturing method which was excellent in the useful practicality of optical-activity alcohols in the synthetic intermediate field of drugs, and various applications, such as a liquid crystal ingredient, in more detail.

#### [0002]

[Description of the Prior Art] Conventionally, the approach using enzymes, such as 1 baker's yeast, as an approach of synthesizing optical-activity alcohols asymmetrically, the approach of carrying out dissymmetry hydrogenation of the carbonyl compound using 2 metal-complex catalyst, etc. are learned. The example of many asymmetric catalyst reactions is reported especially in the latter approach until now. For example (1) The dissymmetry hydrogenation approach of a carbonyl compound of having a functional group by Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis and the optical-activity ruthenium catalyst indicated by 56 - 82 pages (1994) of Ed(s) and R.Noyori(s) at the detail, (2) Chem.Rev., Vol.92, the ruthenium indicated by 1051 - 1069 pages (1992), The approach by the hydrogen migration mold reduction reaction by the dissymmetry complex compound catalyst of a rhodium and iridium, (3) -- 822 - 831 pages (1980) of oil chemistry -- and -- the approach of carrying out dissymmetry hydrogenation using the nickel catalyst which embellished the tartaric acid indicated by Advances in Catalysis, Vol.32, and 215-page (1983) Ed.Y.Izumi -- (4) It is indicated by Asymmetric Synthesis, Vol.5, Chap.4 (1985) Ed.J.D.Morrison and J.Organomet Chem.Vol.346, and 413 - 424 pages (1988). The approach by dissymmetry hydrosilylation, (5) -- J.Chem.Soc., PerkinTrans, 1, and 2039 - 2044 pages (1985) -- and -- the approach of carrying out borane reduction under existence of J.Am.Chem.Soc., Vol.109, and the dissymmetry ligand indicated by 5551 - 5553 pages (1987) -- (6) The approach of carrying out dissymmetry hydrogenation under existence of J.Am.Chem.Soc., Vol.117, the phosphine indicated by 2675 - 2676 pages (1995), and a diamine dissymmetry ligand etc. is learned.

[0003] However, the approach using an enzyme has constraint in the class of reaction substrate of what can obtain the alcohols of comparatively high optical purity, and has the fault that the absolute configuration of the alcohols moreover obtained is also restricted to a specific thing. Moreover, in the case of the approach by the dissymmetry hydrogenation catalyst of transition metals, although optical-activity alcohols could be manufactured by high selectivity to a substrate like a keto acid for example, the functional group was included in intramolecular, there was a difficulty in respect of a reaction rate. Furthermore, although the approach given [ aforementioned ] in (6) reference was excellent in respect of selectivity and activity, since the phosphine-ruthenium complex was used for it, it could not be said to be insurance

especially from a toxic viewpoint, and also when recovery use was carried out industrially, it had a difficulty.

[0004] for this reason, the generality for manufacturing optical-activity alcohols conventionally is high -- moreover -- high -- implementation of the synthetic new approach using an activity catalyst was desired.

[0005]

[Means for Solving the Problem] Invention of this application is a general formula (a) as what solves the above-mentioned technical problem.

[0006]

[Formula 3]



[0007] (R1 and R2 are the same, the hydrocarbon group which may have the hydrogen atom, the halogen atom, and the substituent as a \*\*\*\* thing the exception, a heterocycle radical, RO-, or RO-CO- respectively among a formula.) R (although the hydrocarbon group or heterocycle radical which may have the substituent may be shown, and R1 and R2 may be combined and the ring may be formed, suppose that the ring which constitutes an unsymmetrical compound is formed.) The carbonyl compound expressed is made to react to the bottom of existence of a transition catalyst metal, an optical-activity nitrogen-containing compound, and a base with hydrogen, dissymmetry hydrogenation is carried out, and it is a general formula (b).

[0008]

[Formula 4]



[0009] (-- R1 and R2 show the same thing as the above.) -- the manufacture approach of the optical-activity alcohols characterized by manufacturing the optical-activity alcohols expressed is offered. and -- again -- invention of this application -- the above-mentioned transition metal catalyst -- the -- the manufacture approach of the optical-activity alcohols characterized by to be a VIII group's complex or that a base is the hydroxide, its salt, or quarternary ammonium salt of alkali metal or alkaline earth metal, and the optically active compound as an optical-activity nitrogen-containing compound being an optical-activity amine compound further is also offered.

[0010] Furthermore, invention of this application also offers the transition metal catalyst for manufacture of the above-mentioned optical-activity alcohols.

[0011]

[Embodiment of the Invention] Although invention of this application has the description as above-mentioned, it explains the gestalt of operation in detail below. First, the carbonyl compound which is the raw material of this invention is R1 although shown by the aforementioned general formula (a). R2 It differs and is R1. R2 An unsymmetrical compound is constituted also when the ring is formed unitedly. R1 and R2 It sets and they are the hydrocarbon group which may have the hydrogen atom, the halogen atom, and the substituent, a heterocycle radical, RO-, or RO-CO- as aforementioned. R shows the hydrocarbon group or heterocycle radical which may have the substituent,

and is R1. R2 Although it is shown that a ring may be formed As a halogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, etc. here as a hydrocarbon group The aliphatic hydrocarbon of the saturation or partial saturation which the shape of a chain, annular, or both combined, It is chosen out of the aromatic hydrocarbon or aroma aliphatic hydrocarbon of a monocycle or many rings, and an alkyl group, an alkenyl radical, a cycloalkyl radical, a cyclo alkenyl radical, a cycloalkyl alkyl group, an aryl group, an aralkyl radical, etc. are easy to be. As a heterocycle radical, there are some which made various kinds of hetero atoms annular atoms. As an alkyl group, for example A methyl group, an ethyl group, n-propyl group, An isopropyl group, n-butyl, an isobutyl radical, t-butyl, n-amyl group, A neopentyl radical, n-hexyl group, a cyclohexyl radical, n-octyl radical, n-nonyl radical, a menthyl radical, 2 and 3, a 4-trimethyl-3-pentyl radical, A 2 and 4-dimethyl-3-pentyl radical etc. as an aralkyl radical Benzyl, 2-phenylethyl radical, 2-naphthyl ethyl group, a diphenyl methyl group, etc. As an aryl group, a phenyl group, a naphthyl group, a biphenyl radical, etc. As an alkenyl radical, a 2-methyl-1-propenyl radical, 2-butenyl group, There may be a transformer-beta-styryl radical, a 3-phenyl-1-propenyl radical, a 1-cyclohexenyl group, etc., and you may be various kinds of things, such as a furil radical, a piperidyl radical, and an imidazolyl radical, as a heterocycle radical. As an alkoxyl group, a phenoxy group etc. is illustrated as an aryloxy group and a methoxy group, an ethoxy radical, n-propoxy group, a t-butoxy radical, etc. are illustrated for a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl radical, t-butyloxy carbonyl group, a benzyloxycarbonyl radical, a phenyloxy carbonyl group, etc. as an alkyloxy carbonyl group, respectively. As a substituent in case these radicals are further permuted by the substituent The halogen atom same with having described above, the alkoxyl group same with having described above, The aryloxy group same with having described above, a methyl group, an ethyl group, an isopropyl group, Aryl thio radicals, such as low-grade alkylthio groups, such as low-grade alkyl groups, such as n-butyl, t-butyl, n-amyl group, and n-hexyl group, n-propyl thio radical, and t-butyl thio radical, and a phenylthio radical, a nitro group, a hydroxyl group, etc. are illustrated.

[0012] A transition metal catalyst is a general formula (c).

[0013]

[Formula 5]



[0014] M1 -- the [, such as a ruthenium, a rhodium, iridium, palladium and platinum, ] -- it is VIII group transition metals, and X shows hydrogen, a halogen atom, a carboxyl group, hydroxyl, an alkoxy group, etc., and L shows an organic ligand etc. m and n show the integer of 0-6 respectively. Being able to express [ and ], a base is a general formula (d).

[0015]

[Formula 6]

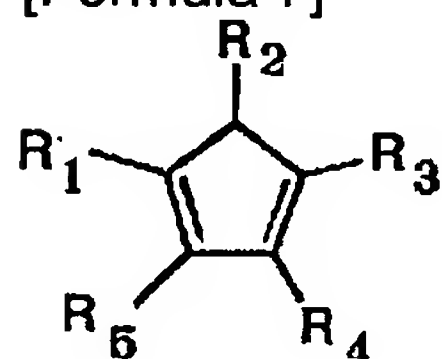


[0016] (-- M2 shows alkali metal or an alkaline earth metal, and Y shows a hydroxy group, an alkoxy group, a sulfhydryl group, and a naphthyl group.) -- it can consider as the metal salt or quarternary ammonium salt expressed. M1

in the transition metal complex shown by the general formula (c) the [ for example, /, such as a ruthenium, a rhodium, iridium, palladium, and platinum, ] -- although it is a VIII group's transition metals, especially a ruthenium is desirable especially. X shows hydrogen, a halogen atom, a carboxyl group, hydroxyl, and an alkoxy group, and L is an organic ligand, for example, can be made into an olefins ligand, an acetylene ligand, an aromatic compound ligand, an organic oxygenated compound ligand, an organic sulphur-containing compound ligand, an organic nitrogen-containing compound ligand, etc. including CO, NO, etc. As an olefins ligand, ethylene, an allyl compound, a butadiene, a cyclohexene, 1, 3-cyclohexadiene, 1, 5-cyclooctadiene, cyclooctatriene, NORUBONA diene, acrylic ester, methacrylic ester, cyclopentadienyl, pentamethylcyclopentadienyl, etc. are illustrated, for example. There are some which can be expressed with a general formula (e) in the olefin system ring compound which can serve as a ligand.

[0017]

[Formula 7]



(e)

[0018] R1 -R5 in a formula or [ being the same ] -- or it consists of a different substituent and a hydrogen atom, a halogen atom, the alkyl group that may have the substituent, the aralkyl radical which may have the substituent, the aryl group which may have the substituent, the alkenyl radical which may have the substituent, the alkoxy group which may have the substituent, or an alkyloxy carbonyl group can be shown. As a halogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, etc. specifically as an alkyl group For example, a methyl group, an ethyl group, n-propyl group, an isopropyl group, n-butyl, An isobutyl radical, t-butyl, n-amyl group, a neopentyl radical, n-hexyl group, A cyclohexyl radical, n-octyl radical, n-nonyl radical, a menthyl radical, 2 and 3, a 4-trimethyl-3-pentyl radical, A 2 and 4-dimethyl-3-pentyl radical etc. as an aralkyl radical Benzyl, 2-phenylethyl radical, 2-naphthyl ethyl group, a diphenyl methyl group, etc. As an aryl group, a phenyl group, a naphthyl group, a biphenyl radical, a furil radical, A thiophenyl radical etc. as an alkenyl radical A 2-methyl-1-propenyl radical, 2-butenyl group, a transformer-beta-styryl radical, a 3-phenyl-1-propenyl radical, 1-cyclohexenyl group etc. as an alkoxy group A methoxy group, An ethoxy radical, n-propoxy group, a t-butoxy radical, etc. as an aryloxy group a phenoxy group etc. As an alkyloxy carbonyl group, a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl radical, t-butyloxy carbonyl group, a benzyloxycarbonyl radical, a phenyloxy carbonyl group, etc. are illustrated, respectively. As a substituent in case these radicals are further permuted by the substituent The halogen atom same with having described above, the alkoxy group same with having described above, The aryloxy group same with having described above, a methyl group, an ethyl group, an isopropyl group, Aryl thio radicals, such as low-grade alkylthio groups, such as low-grade alkyl groups, such as n-butyl, t-butyl, n-amyl group, and n-hexyl group, n-propyl thio radical, and t-butyl thio radical, and a

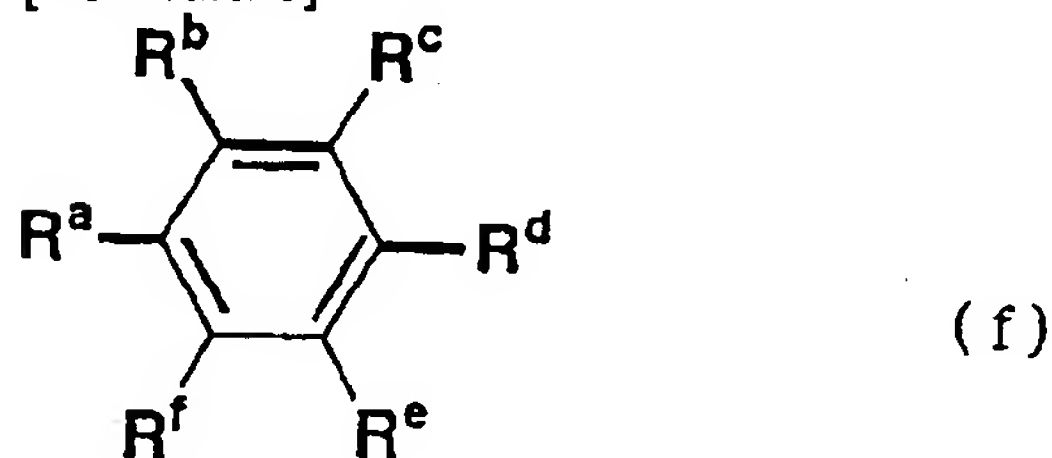


phenylthio radical, a nitro group, a hydroxyl group, etc. are illustrated. The number of a substituent is the number of the arbitration of 1-5, and a location can choose the location of arbitration.

[0019] As an acetylene ligand, acetylene, 1, 2-dimethyl acetylene, 1, 4-PENTA gene, 1, and 2-diphenyl acetylene etc. is illustrated. As an aromatic compound ligand, the aromatic compound which can serve as a ligand further although benzene, p-cymene, MEJICHIREN, naphthalene, an anthracene, etc. are illustrated is an aromatic compound of the monocycle which can be expressed with the following general formula (f), or many rings.

[0020]

[Formula 8]



[0021]  $R^a - R^e$  or [ being the same ] -- or it consists of a different substituent and hydrogen, saturation or an unsaturated hydrocarbon radical, an allyl group, and the functional group containing a different atom can be shown. For example, the functional group containing different atoms, such as radicals, such as unsaturated hydrocarbon, such as cycloalkyl radicals, such as alkyl groups, such as methyl, ethyl, propyl, butyl, t-butyl, pentyl, hexyl, and heptyl, cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, and cyclohexyl, benzyl, vinyl, an allyl compound, phenyl, and naphthyl, hydroxyl, an alkoxy group, and an alkoxy carbonyl group, can be shown. The number of a substituent is the number of the arbitration of 1-6, and a location can choose the location of arbitration.

[0022] As an organic oxygenated compound ligand, acetate, benzoate, acetylacetonato, etc. are illustrated, for example. As an organic sulphur-containing compound ligand, dimethyl sulfoxide, a dimethyl sulfide, a thiophene, a carbon disulfide, a carbon sulfide, a thiophenol, etc. are illustrated, for example. As an organic nitrogen-containing compound ligand, an acetonitrile, a benzonitrile, t-butyl isocyanide, a pyridine, 1, 10-phenanthroline, 2,2'-bipyridyl, etc. are illustrated, for example. A metal is not limited to a ruthenium at all.

[0023] for example, about the transition metal catalyst with the above ligands of this invention As an example of the ruthenium complex which can compound or adjust from various kinds of raw material transition-metals compounds, for example, serves as a start raw material ruthenium chloride (III) a hydrate and bromination -- ruthenium (III) a hydrate -- lodation ruthenium (III) Inorganic ruthenium compounds, such as a hydrate, [ruthenium chloride (norbornadiene)] coenocyte, [ 2 ] [2 Ruthenium chloride (cyclo-octadiene)] The ruthenium compound which dienes, such as coenocyte, configured, [2 Ruthenium chloride (benzene)] The ruthenium complex which aromatic compounds, such as a dikaryon, [2 ruthenium chloride (p-cymene)] dimer, [2 ruthenium chloride (trimethyl benzene)] dikaryon, and [2 ruthenium chloride (hexamethylbenzene)] dikaryon, configured is used. In addition, if it is the ruthenium complex which has a diamine ligand or a diamine ligand, and a replaceable ligand, it will not be limited especially above. For example,

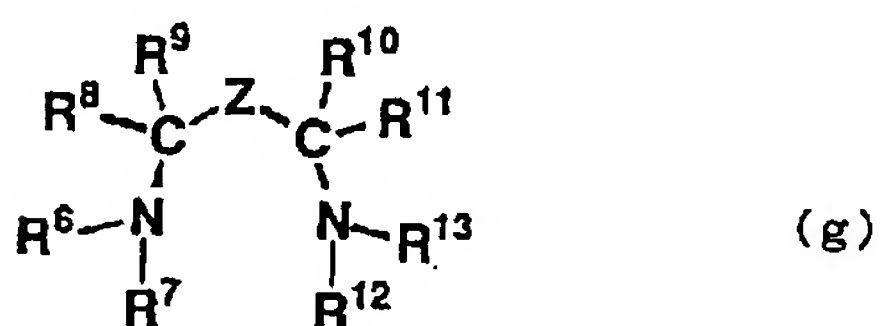
seven COMPREHENSIVE ORGANOMETALIC CHEMISTRY II The various ruthenium complexes shown in 294 - 296 pages can be used as a start raw material.

[0024] the [ in this invention / above-mentioned ] -- the amount of a VIII group's transition metal complex used can be used 1/100-1/100,000 by the mole ratio to the carbonyl compound which is the reaction substrate which changes also with a reaction container, or the form or economical efficiency of a reaction, and let it preferably be the range of 1 / 200 - 1/10,000. moreover, the base shown by general formula M2 Y used for this invention -- setting -- M2 alkali metal or alkaline earth metal -- it is -- Y -- hydroxyl or an alkoxy group, a sulfhydryl group, and a naphthyl group -- being shown -- concrete -- KOH, KOCH<sub>3</sub>, KOCH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, KC<sub>10</sub>H<sub>8</sub>, LiOH, LiOCH<sub>3</sub>, and LiOCH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> etc. -- it is illustrated. Furthermore, quarternary ammonium salt can also be used.

[0025] the amount of the above-mentioned base used -- the -- it is 0.5-100Eq to a VIII group transition metal complex, and is 2-40Eq preferably. And although nitrogen-containing compounds, such as an optical-activity amine compound, are used in this invention, this thing is a general formula NR three R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>. General formula of whether it is the optical-activity monoamine whose remainder it is the amine compound shown, at least one of substituents is an optical-activity radical, and are hydrogen, saturation or an unsaturated hydrocarbon radical, and an aryl group, and a degree (g)

[0026]

[Formula 9]



[0027] (Z shows the alkyl group of carbon numbers 1-5, a cycloalkyl radical, an aryl group, etc.) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, and R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> Hydrogen, saturation, or an unsaturated hydrocarbon radical, They are an aryl group, a urethane group, a sulfonyl radical, etc. R<sub>8</sub> and R<sub>9</sub>, or [ that R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> are the same so that the carbon which these substituents have combined may serve as an asymmetric center ] -- or it is a different radical and hydrogen or an alkyl group, an aromatic series monocycle and a polycyclic type machine, saturation or an unsaturated hydrocarbon radical, a cyclic hydrocarbon radical, etc. are shown. Suppose that it is the optical-activity diamine compound expressed. For example, optical activity 1, 2-diphenyl ethylenediamine, 1, 2-cyclohexanediamine, 1, 2-cycloheptane diamine, 2, 3-dimethyl butanediamine, The 1-methyl -2, 2-diphenyl ethylenediamine, the 1-isobutyl -2, 2-diphenyl ethylenediamine, The 1-isopropyl -2, 2-diphenyl ethylenediamine, the 1-methyl -2, 2-Jl (p-methoxypheny) ethylenediamine, The 1-isobutyl -2, 2-Jl (p-methoxypheny) ethylenediamine, The 1-isopropyl -2, 2-Jl (p-methoxypheny) ethylenediamine, The 1-benzyl -2, 2-Jl (p-methoxypheny) ethylenediamine, The 1-methyl -2, 2-dinaphthyl ethylenediamine, the 1-isobutyl -2, 2-dinaphthyl ethylenediamine, The optical-activity diamine compound which is a sulfonyl radical or a urethane group one thru/or 2 of the substituents of optical-activity diamine compounds, such as

the 1-isopropyl -2 and 2-dinaphthyl ethylenediamine, and R9 thru/or R15 can be illustrated. The optical-activity diamine which can furthermore be used cannot be restricted to the illustrated optical-activity ethylenediamine derivative, and can use optical activity propanediamine, butanediamine, and a phenylenediamine derivative. The range of the case of a monoamine compound is 1-20Eq to a transition metal complex, and when 2-10Eq is \*\*\*\* better \*\* and a diamine compound preferably, the range of the amount of these optical-activity amine compound used is 1-5Eq preferably in 0.5-10Eq. [0028] In addition, in this invention, as a liquid solvent, if a reaction raw material and a catalyst system are solubilized, a proper thing can be used. The organic solvent which contains hetero atoms, such as alcoholic solvent, such as ether system solvents, such as halogen content hydrocarbon solvents, such as aliphatic hydrocarbon solvents, such as aromatic hydrocarbon solvents, such as toluene and a xylene, a pentane, and a hexane, and a methylene chloride, the ether, and a tetrahydrofuran, a methanol, ethanol, 2-propanol, a butanol, and benzyl alcohol, an acetonitrile, DMF, N-methyl pyrrolidone, and DMSO, as an example can be used. Since a product is alcohol, alcoholic solvent is suitable. When it is hard to solubilize a reaction substrate to a solvent, it can choose from the above-mentioned solvent and can use as a mixed solvent.

[0029] The amount of a solvent is judged according to the solubility and economical efficiency of a reaction substrate. In the case of 2-propanol, although substrate concentration can react in the condition near a non-solvent from 1% or less of low concentration depending on a substrate, it is desirable to use at 20 - 50 % of the weight preferably. And although it is the range of one to 200 atmospheric pressure as taking economical efficiency into consideration although one atmospheric pressure is enough as the pressure of the hydrogen in this invention since this catalyst system is high activity very much and the range of three to 100 atmospheric pressure is preferably desirable, it is also possible to maintain at least 50 or less atmospheric pressures of high activity in consideration of the economical efficiency of the whole process.

[0030] Although it is desirable to carry out at 15 to 100 degrees C in consideration of economical efficiency as for reaction temperature, it can react near the room temperature which is 25-40 degrees C. However, in this invention, even -30-0-degree C low temperature is characterized by a reaction advancing. Although reaction time changes with reaction conditions, such as reaction substrate concentration, temperature, and a pressure, a reaction is completed from several minutes in 10 hours. It illustrates concretely in the example.

[0031] A reaction format can carry out the reaction in this invention also in continuous system also in a batch type.

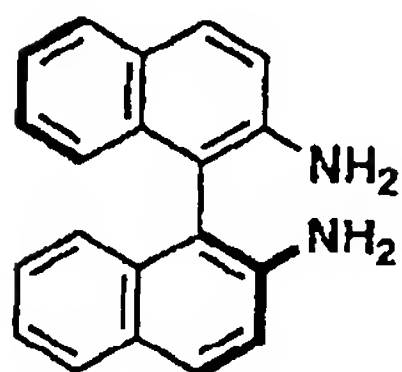
[0032]

[Example] An example is shown below and this invention approach is explained in more detail. The diamine ligand which can be used as an example of representation was shown in the next table 1.

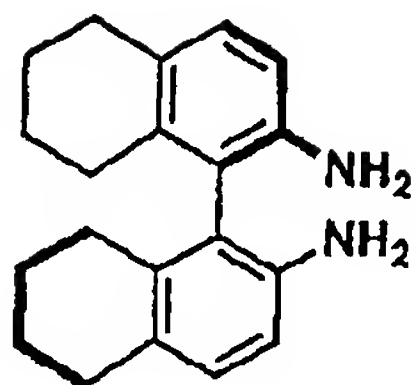
[0033]

[Table 1]

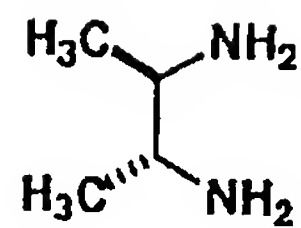
ジアミン配位子



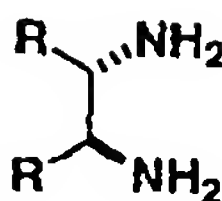
(S)-1



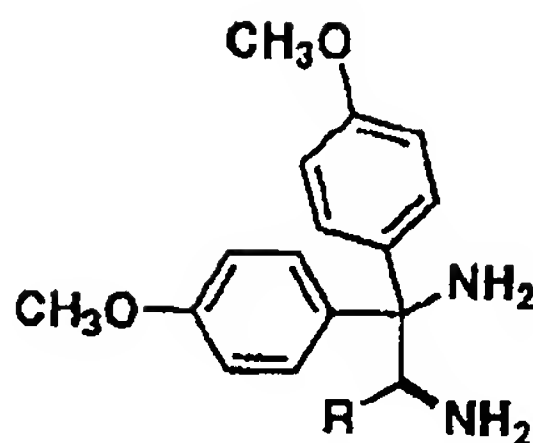
(R)-2



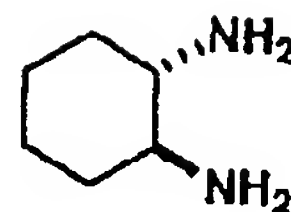
(2R,3R)-3



(S,S)-4: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
(S,S)-5: R = C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>



(S)-6: R = CH<sub>3</sub>  
(S)-7: R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>  
(S)-8: R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH



(S,S)-9

[0034] To an example 1 SHURENKU coil, 0.5M of KOH 2-propanol solution (120μL), (S, S)-diphenyl ethylenediamine (8.5mg, 0.04mmol), a 2 and 4'-SHIKURORU benzophenone (502mg, 2.0mmol), 15ml 2-propanol, and 4ml toluene It teaches under an argon air current, and further in addition to [ [RuCl<sub>2</sub> (p-cymene)]<sub>2</sub> ] this solution (6.1mg, 0.01mmol), a reaction solution is prepared after performing a degassing-argon permutation. After having repeated the degassing-argon permutation, performing this solution and dissolving it completely, the reaction was made to start by moving to a 100ml metal autoclave and pressing hydrogen fit to 40 atmospheric pressures.

[0035] After stirring at 28 degrees C for 4 hours, it returns to ordinary temperature, and it is high performance chromatography about a reaction compound. It asked for identification and reaction yield (95%) of a product by 1 H-NMR analysis. (+) furthermore obtained High performance chromatography determined the optical purity of -2 and a 4'-dichloro benzhydrol using the optical-activity column, and it obtained the result of ee 45%.

To an example 2 SHURENKU coil, 0.5M of KOH 2-propanol solution (120μL), diphenyl (S, S) ethylenediamine (8.5mg, 0.04mmol), a 2 and 4'-dichloro benzophenone (502mg, 2.0mmol), and 15ml 2-propanol And after teaching DMF of 100μL to a 4ml toluene pan under an argon air current and performing a degassing-argon permutation, [RuCl<sub>2</sub> 2 (cod)]<sub>2</sub> (mg [ 2.8 ],



0.01mmol) is further added to this solution, and a reaction solution is prepared. After having repeated the degassing-argon permutation, performing this solution and dissolving it completely, the reaction was made to start by moving to a 100ml metal autoclave and pressing hydrogen fit to 40 atmospheric pressures.

[0036] After stirring at 28 degrees C for 4 hours, it returns to ordinary temperature, and it is high performance chromatography about a reaction compound. It asked for identification and reaction yield (55%) of a product by <sup>1</sup>H-NMR analysis. (+) furthermore obtained High performance chromatography determined the optical purity of -2 and a 4'-dichloro benzhydrol using the optical-activity column, and it obtained the result of ee 55%.

To an example 3 SHURENKU coil, 0.5M of KOH To 2-propanol solution (120microL), diphenyl (S, S) ethylenediamine (8.5mg, 0.04mmol), an acetophenone (601mg, 5.0mmol), 15ml 2-propanol, and a 4ml toluene pan, DMF of 100microL After teaching under an argon air current and performing a degassing-argon permutation, [RuCl<sub>2</sub> (cod)]<sub>2</sub> (mg [ 2.8 ], 0.01mmol) is further added to this solution, and a reaction solution is prepared. After having repeated the degassing-argon permutation, performing this solution and dissolving it completely, the reaction was made to start by moving to a 100ml glass autoclave and pressing hydrogen fit to 40 atmospheric pressures.

[0037] After stirring at 28 degrees C for 4 hours, it returns to ordinary temperature, and it is high performance chromatography about a reaction compound. It asked for identification and reaction yield (75%) of a product by <sup>1</sup>H-NMR analysis. High performance chromatography determined the optical purity of the (R)-1-phenyl ethanol furthermore obtained using the optical-activity column, and it obtained the result of ee 39%.

To an example 4 SHURENKU coil, 0.5M of KOH To 2-propanol solution (120microL), diphenyl (S, S) ethylenediamine (8.5mg, 0.04mmol), an acetophenone (601mg, 5.0mmol), 15ml 2-propanol, and a 4ml toluene pan, the pyridine of 100microL After teaching under an argon air current and performing a degassing-argon permutation, [RuCl<sub>2</sub> (p-cymene)]<sub>2</sub> (mg [ 6.1 ], 0.01mmol) is further added to this solution, and a reaction solution is prepared. After having repeated the degassing-argon permutation, performing this solution and dissolving it completely, the reaction was made to start by moving to a 100ml glass autoclave and pressing hydrogen fit to 40 atmospheric pressures.

[0038] After stirring at 28 degrees C for 4 hours, it returns to ordinary temperature, and it is high performance chromatography about a reaction compound. It asked for identification and reaction yield (30%) of a product by <sup>1</sup>H-NMR analysis. High performance chromatography determined the optical purity of the (R)-1-phenyl ethanol furthermore obtained using the optical-activity column, and it obtained the result of ee 28%.

To an example 5 SHURENKU coil, 0.5M of KOH To 2-propanol solution (120microL), diphenyl (S, S) ethylenediamine (8.5mg, 0.04mmol), an acetophenone (601mg, 5.0mmol), 15ml 2-propanol, and a 4ml toluene pan, DMF of 100microL After teaching under an argon air current and performing a degassing-argon permutation, [RuCl<sub>2</sub> (p-cymene)]<sub>2</sub> (mg [ 6.1 ], 0.01mmol) is further added to this solution, and a reaction solution is prepared. After having repeated the degassing-argon permutation, performing this solution and

dissolving it completely, the reaction was made to start by moving to a 100ml glass autoclave and pressing hydrogen fit to 40 atmospheric pressures.  
[0039] After stirring at 28 degrees C for 4 hours, it returns to ordinary temperature, and it is high performance chromatography about a reaction compound. It asked for identification and reaction yield (100%) of a product by <sup>1</sup>H-NMR analysis. High performance chromatography determined the optical purity of the (R)-1-phenyl ethanol furthermore obtained using the optical-activity column, and it obtained the result of ee 10%.

It is 0.5M of KOH to an example 6 SHURENKU coil. After teaching a 2-propanol solution (120microL), diphenyl (S, S) ethylenediamine (8.5mg, 0.04mmol), an acetophenone (601mg, 5.0mmol), 15ml 2-propanol, and 4ml toluene under an argon air current and performing a degassing-argon permutation, [RuCl<sub>2</sub> (p-cymene)]<sub>2</sub> (mg [ 6.1 ], 0.01mmol) is further added to this solution, and a reaction solution is prepared. After having repeated the degassing-argon permutation, performing this solution and dissolving it completely, the reaction was made to start by moving to a 100ml glass autoclave and pressing hydrogen fit to four atmospheric pressures.

[0040] After stirring at 28 degrees C for 4 hours, it returns to ordinary temperature, and it is high performance chromatography about a reaction compound. It asked for identification and reaction yield (76%) of a product by <sup>1</sup>H-NMR analysis. High performance chromatography determined the optical purity of the (S)-1-phenyl ethanol furthermore obtained using the optical-activity column, and it obtained the result of ee 20%.

[0041]

[Effect of the Invention] It becomes acquirable [ the various optical-activity alcohols in high yield ] by the high grade more by this invention as explained in detail above. Moreover, \*\* performed simple also in recovery of a industrial catalyst is made.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-189558

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月13日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 C 33/18

C 0 7 C 33/18

B 0 1 J 31/22

B 0 1 J 31/22

Z

C 0 7 B 41/02

C 0 7 B 41/02

Z

53/00

53/00

A

C 0 7 C 29/145

C 0 7 C 29/145

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-359655

(22) 出願日

平成9年(1997)12月26日

(71) 出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(71) 出願人 000002093

住友化学工業株式会社

大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号

(71) 出願人 591046677

関東化学株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号

(71) 出願人 000004123

日本鋼管株式会社

東京都千代田区丸の内-丁目1番2号

(74) 代理人 弁理士 西澤 利夫

最終頁に続く

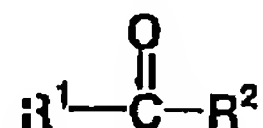
(54) 【発明の名称】 光学活性アルコール類の製造方法

(57) 【要約】

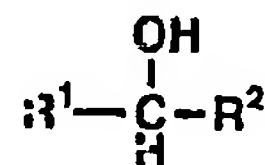
【課題】 高純度、高収率で光学活性アルコール類を製造する実用性に優れた方法を提供する。

【解決手段】 一般式 (a)

【化1】



(a)



(b)

で表される光学活性アルコール類を製造する。

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は、各々、別異なるものとして、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基、もしくはRO-またはRO-CO-で、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基を示し、また、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は結合して環を形成してもよいが、非対称な化合物を構成する環が形成されている。) で表されるカルボニル化合物を遷移金属触媒と光学活性含窒素化合物と塩基の存在下に水素と反応させて不斉水素化し、一般式 (b)

【化2】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(a)

## 【化1】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  は、各々、別異なるものとして、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基、もしくは $\text{RO}-$ または $\text{RO}-\text{CO}-$ で、 $\text{R}$ は(置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基を示し、また $\text{R}^1$  および $\text{R}^2$  は結合して環を形成していてもよいが、非対称な化合物を構成する環が形成されていることとする。)で表されるカルボニル化合物を遷移金属触媒と光学活性含窒素化合物と塩基の存在下に水素と反応させて不斉水素化し、一般式(b)

## 【化2】



( $\text{R}^1$  および $\text{R}^2$  は上記と同じものを示す。)で表される光学活性アルコール類を製造することを特徴とする光学活性アルコール類の製造方法。

【請求項2】 遷移金属触媒が第VIII族金属の錯体である請求項1の方法。

【請求項3】 塩基がアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物あるいはその塩、もしくは四級アンモニウム塩である請求項1または2の方法。

【請求項4】 光学活性含窒素化合物が光学活性アミン化合物である請求項1ないし3のいずれかの方法。

【請求項5】 液体反応媒体中において光学活性含窒素化合物と塩基の共存下に水素の存在下にカルボニル化合物を対応する光学活性アルコール類に水素化する触媒であって、遷移金属触媒であることを特徴とする光学活性アルコール類製造用触媒。

【請求項6】 遷移金属触媒が反応条件下に液体反応媒体に可溶化される第VIII族金属の遷移金属触媒である請求項5記載の触媒。

【請求項7】 遷移金属触媒が第VIII族金属の錯体である請求項5または6記載6の触媒。

【請求項8】 光学活性含窒素化合物が光学活性アミン化合物である請求項5ないし7のいずれかの触媒。

【請求項9】 塩基がアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物あるいはその塩、もしくは四級アンモニウム塩である請求項5ないし8のいずれかの触媒。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】この出願の発明は、光学活性アルコール類の製造方法に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、医薬品の合成中間体や、液晶材料などの各種用途において有用な、光学活性アルコ

ール類の実用性に優れた新しい製造法に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術とその課題】従来より、光学活性アルコール類を不斉合成する方法としては、1)パン酵母などの酵素を用いる方法や、2)金属錯体触媒を用いてカルボニル化合物を不斉水素化する方法などが知られている。とくに後者の方法においては、これまでも多くの不斉触媒反応の例が報告されている。たとえば、(1) *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis*, 56-82頁(1994) Ed. R. Noyoriに詳細に記載されている光学活性ルテニウム触媒による官能基を有するカルボニル化合物の不斉水素化方法や、(2) *Chem. Rev.*, Vol. 92, 1051-1069頁(1992)に記載されているルテニウム、ロジウム、イリジウムの不斉錯体触媒による水素移動型還元反応による方法、(3) 油化学822-831頁(1980)および *Advances in Catalysis*, Vol. 32, 215頁(1983) Ed. Y. Izu miに記載されている酒石酸を修飾したニッケル触媒を用いて不斉水素化する方法、(4) *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Chap. 4 (1985) Ed. J. D. Morrisonおよび *J. Organomet. Chem.* Vol. 346, 413-424頁(1988)に記載されている。不斉ヒドロシリル化による方法、(5) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2039-2044頁(1985)および *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 109, 5551-5553頁(1987)に記載される不斉配位子の存在下にボラン還元する方法、(6) *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 117, 2675-2676頁(1995)に記載されるホスフィンおよびジアミン不斉配位子の存在下に不斉水素化する方法など知られている。

【0003】しかしながら、酵素を用いる方法は比較的高い光学純度のアルコール類を得ることができるものの反応基質の種類に制約があり、しかも得られるアルコール類の絶対配置も特定のものに限られるという欠点がある。また、遷移金属の不斉水素化触媒による方法の場合には、分子内に官能基を含む、たとえばケト酸のような基質に対しては高い選択性で光学活性アルコール類は製造できるものの、反応速度の面で難点があった。さらに、前記(6)文献記載の方法は、選択性および活性の面で優れているもののホスフィン-ルテニウム錯体を用いているので、毒性の観点から特に安全とは言えず、かつ、工業的に回収使用する場合にも難点があった。

【0004】このため、従来より、光学活性アルコール類を製造するための一般性の高い、しかも高活性な触媒を用いての新しい合成方法の実現が望まれていた。

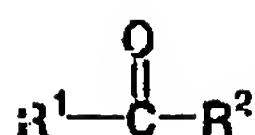
## 【0005】

【課題を解決するための手段】この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、一般式(a)

## 【0006】

## 【化3】



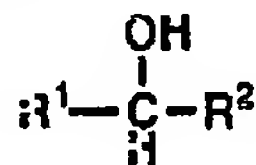


(a)

【0007】(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  は、各々、同一または別異なるものとして、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基、もしくは $\text{RO-}$ または $\text{RO-CO-}$ で、 $\text{R}$ は(置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基を示し、また $\text{R}^1$  および $\text{R}^2$  は結合して環を形成していてもよいが、非対称な化合物を構成する環が形成されていることとする。)で表されるカルボニル化合物を遷移触媒金属と光学活性含窒素化合物と塩基の存在下に水素と反応させて不斉水素化し、一般式(b)

【0008】

【化4】



(b)

【0009】( $\text{R}^1$  および $\text{R}^2$  は上記と同じものを示す。)で表される光学活性アルコール類を製造することとを特徴とする光学活性アルコール類の製造方法を提供する。そしてまた、この出願の発明は、上記の遷移金属触媒が、第VIII族の錯体であることや、塩基がアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物あるいはその塩もしくは四級アンモニウム塩であること、さらには光学活性含窒素化合物としての光学活性化合物が光学活性アミン化合物であることを特徴とする光学活性アルコール類の製造方法をも提供する。

【0010】さらに、この出願の発明は、上記の光学活性アルコール類の製造のための遷移金属触媒も提供する。

【0011】

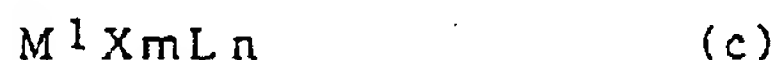
【発明の実施の形態】この出願の発明は、上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下に実施の形態について詳しく説明する。まず、この発明の原料であるカルボニル化合物は、前記の一般式(a)で示されるが、 $\text{R}^1$  と $\text{R}^2$  は異なっており $\text{R}^1$  と $\text{R}^2$  が結合して環を形成している場合にも非対称な化合物を構成する。 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  においては、前記のとおり、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基、もしくは $\text{RO-}$ または $\text{RO-CO-}$ で、 $\text{R}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基を示し、 $\text{R}^1$  と $\text{R}^2$  は環を形成してもよいことを示しているが、ここで、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが、炭化水素基としては、鎖状または環状もしくは両者が結合した、飽和または不飽和の脂肪族炭化水素、単環または多環の芳香族炭化水素もしくは芳香脂肪族炭化水素から選ばれるものでよく、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、ア

ラルキル基等がある。複素環基としては、各種のヘテロ原子を環構成原子としたものがある。アルキル基としては、たとえばメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $t$ -ブチル基、 $n$ -アミル基、ネオペンチル基、 $n$ -ヘキシル基、シクロヘキシル基、 $n$ -オクチル基、 $n$ -ノニル基、メンチル基、2, 3, 4-トリメチル-3-ペンチル基、2, 4-ジメチル-3-ペンチル基などが、アラルキル基としてはベンジル基、2-フェニルエチル基、2-ナフチルエチル基、ジフェニルメチル基などが、アリール基としてはフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基などが、アルケニル基としては2-メチル-1-プロペニル基、2-ブテニル基、トランス- $\beta$ -スチリル基、3-フェニル-1-プロペニル基、1-シクロヘキセニル基などがあり、複素環基としては、フリル基、ピペリジル基、イミダゾイル基等の各種のものであってよい。アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基などが、アリールオキシ基としてはフェノキシ基などが、アルキルオキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 $t$ -ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基などがそれぞれ例示される。これらの基がさらに置換基で置換されている場合の置換基としては、前記したと同様のハロゲン原子、前記したと同様のアルコキシ基、前記したと同様のアリールオキシ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基、 $n$ -アミル基、 $n$ -ヘキシル基などの低級アルキル基、 $n$ -プロピルチオ基、 $t$ -ブチルチオ基などの低級アルキルチオ基、フェニルチオ基などのアリールチオ基、ニトロ基、水酸基などが例示される。

【0012】遷移金属触媒は、たとえば一般式(c)

【0013】

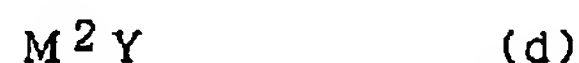
【化5】



【0014】( $\text{M}^1$  はルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金等の第VIII族遷移金属であり、 $\text{X}$  は水素、ハロゲン原子、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基等を、 $\text{L}$ は有機配位子等を示す。 $m$ 、 $n$ は、各々、0~6の整数を示す。)で表すことができ、また塩基は、たとえば、一般式(d)

【0015】

【化6】

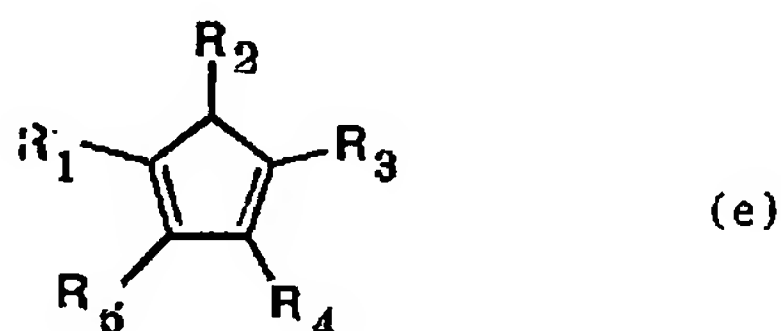


【0016】( $\text{M}^2$  はアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属を示し、 $\text{Y}$ はヒドロキシ基、アルコキシ基、メルカプト基、ナフチル基を示す。)で表される金属塩あるいは4級アンモニウム塩とすることができる。一般式(c)で示される遷移金属錯体における $\text{M}^1$  は、たとえ

ば、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金などの第VIII族の遷移金属であるが、なかでもルテニウムが特に望ましい。Xは水素、ハロゲン原子、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基を示し、Lは有機配位子であり、たとえばCO、NO、なども含め、オレフィン類配位子、アセチレン類配位子、芳香族化合物配位子、有機含酸素化合物配位子、有機含硫黄化合物配位子、有機含窒素化合物配位子などとすることができる。オレフィン類配位子としては、たとえば、エチレン、アリル、ブタジエン、シクロヘキセン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 5-シクロオクタジエン、シクロオクタトリエン、ノルボナジエン、アクリル酸エステル、メタクリル酸エステル、シクロペンタジエニル、ペンタメチルシクロペンタジエニル、などが例示される。配位子となり得るオレフィン系環状化合物には、たとえば一般式(e)で表すことができるものもある。

【0017】

【化7】



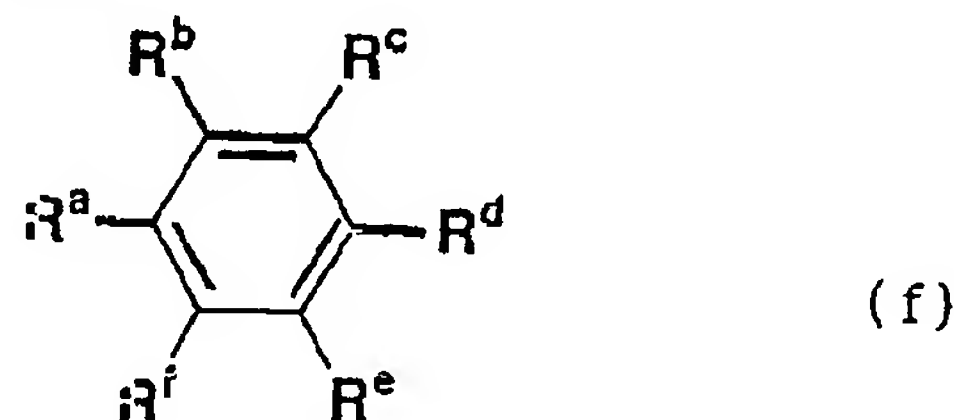
【0018】式中の $R_1 \sim R_5$ は同じかもしくは異なる置換基からなり、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基またはアルキルオキシカルボニル基を示すことができる。具体的には、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが、アルキル基としては、たとえばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*n*-アミル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、メンチル基、2, 3, 4-トリメチル-3-ペンチル基、2, 4-ジメチル-3-ペンチル基などが、アラルキル基としてはベンジル基、2-フェニルエチル基、2-ナフチルエチル基、ジフェニルメチル基などが、アリール基としてはフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、フリル基、チオフェニル基、などが、アルケニル基としては2-メチル-1-プロペニル基、2-ブテニル基、トランス- $\beta$ -スチリル基、3-フェニル-1-プロペニル基、1-シクロヘキセニル基などが、アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*t*-ブトキシ基などが、アリールオキシ基としてはフェノキシ基などが、アルキルオキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブチルオキシカルボニル

ル基、ベンジルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基などがそれぞれ例示される。これらの基がさらに置換基で置換されている場合の置換基としては、前記したと同様のハロゲン原子、前記したと同様のアルコキシ基、前記したと同様のアリールオキシ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-アミル基、*n*-ヘキシル基などの低級アルキル基、*n*-プロピルチオ基、*t*-ブチルチオ基などの低級アルキルチオ基、フェニルチオ基などのアリールチオ基、ニトロ基、水酸基などが例示される。置換基はその数は1~5の任意の数であり、場所は任意の場所を選ぶことができる。

【0019】アセチレン類配位子としては、アセチレン、1, 2-ジメチルアセチレン、1, 4-ペンタジイン、1, 2-ジフェニルアセチレン、などが例示される。芳香族化合物配位子としては、ベンゼン、*p*-シメン、メジチレン、ナフタレン、アントラセンなどが例示されるが、さらに配位子となり得る芳香族化合物は、次の一般式(f)で表すことができる単環もしくは多環の芳香族化合物である。

【0020】

【化8】



【0021】 $R^a \sim R^e$ は同じかもしくは異なる置換基からなり、水素、飽和あるいは不飽和炭化水素基、アリル基、異原子を含む官能基を示すことができる。例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル等のアルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のシクロアルキル基、ベンジル、ビニル、アリル、フェニル、ナフチルなどの不飽和炭化水素等の基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基等の異原子を含む官能基を示すことができる。置換基はその数は1~6の任意の数であり、場所は任意の場所を選ぶことができる。

【0022】有機含酸素化合物配位子としては、例えば、アセテート、ベンゾエート、アセチルアセトナートなどが例示される。有機含硫黄化合物配位子としては、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルフィド、チオフェン、二硫化炭素、硫化炭素、チオフェノールなどが例示される。有機含窒素化合物配位子としては、例えば、アセトニトリル、ベンゾニトリル、*t*-ブチルイソシアニド、ピリジン、1, 10-フェナントリン、2, 2'-ビピリジルなどが例示される。金属はルテニ

ウムに何ら限定されるものではない。

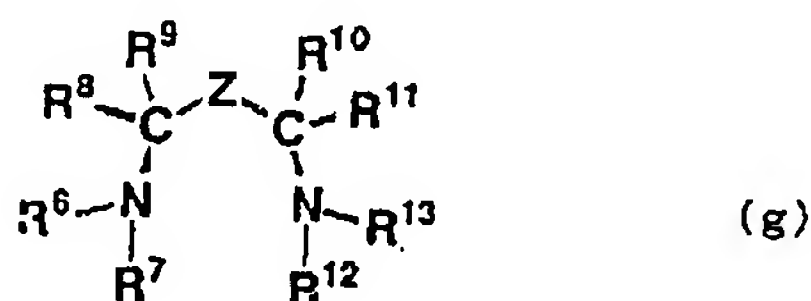
【0023】たとえば以上のような配位子を持つこの発明の遷移金属触媒については、各種の原料遷移金属化合物から合成もしくは調整することができ、たとえば、出発原料となるルテニウム錯体の例としては、塩化ルテニウム(III)水和物、臭化ルテニウム(III)水和物、沃化ルテニウム(III)水和物等の無機ルテニウム化合物、〔2塩化ルテニウム(ノルボルナジエン)〕多核体、〔2塩化ルテニウム(シクロオクタジエン)〕多核体等のジエンが配位したルテニウム化合物、〔2塩化ルテニウム(ベンゼン)〕二核体、〔2塩化ルテニウム(p-シメン)〕ダイマー、〔2塩化ルテニウム(トリメチルベンゼン)〕二核体、〔2塩化ルテニウム(ヘキサメチルベンゼン)〕二核体等の芳香族化合物が配位したルテニウム錯体等が用いられる。その他、ジアミン配位子あるいはジアミン配位子と置換可能な配位子を有するルテニウム錯体であれば、特に、上記に限定されるものではない。例えば、COMPREHENSIVE ORGANOMETALLIC CHEMISTRY II 7巻 294-296ページに示された、種々のルテニウム錯体を出発原料として用いることができる。

【0024】この発明における上記第VIII族の遷移金属錯体の使用量は反応容器や反応の型式あるいは経済性によっても異なる反応基質であるカルボニル化合物に対してモル比で1/100~1/100,000用いることができ、好ましくは1/200~1/10,000の範囲とする。また、この発明に用いられる一般式M<sup>2</sup>Yで示される塩基においてM<sup>2</sup>はアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属であり、Yはヒドロキシル基あるいはアルコキシ基、メルカプト基、ナフチル基を示し、具体的にはKOH、KOCH<sub>3</sub>、KOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、KC<sub>10</sub>H<sub>9</sub>、LiOH、LiOCH<sub>3</sub>、LiOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、等が例示される。さらに4級アンモニウム塩も利用できる。

【0025】上記の塩基の使用量は第VIII族遷移金属錯体に対して0.5~100当量であり好ましくは2~40当量である。そして、この発明では、光学活性アミン化合物等の含窒素化合物を用いるが、このものはたとえば一般式NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>で示されるアミン化合物で、置換基のうち少なくとも一つが光学活性基であり残りが水素あるいは飽和あるいは不飽和炭化水素基、アリール基である光学活性モノアミンであるか、あるいは次の一般式(g)

【0026】

【化9】



【0027】(Zは炭素数1~5のアルキル基、シクロアルキル基、アリール基等を示し、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>は水素あるいは飽和あるいは不飽和炭化水素基、アリール基、ウレタン基、スルフォニル基等であり、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>はこれら置換基が結合している炭素が不斉中心となるように同じかもしくは異なる基であり、水素あるいはアルキル基、芳香族単環および多環式基、飽和あるいは不飽和炭化水素基、および環式炭化水素基等を示す。)で表される光学活性ジアミン化合物であることができる。たとえば光学活性な1,2-ジフェニルエチレンジアミン、1,2-シクロヘキサレンジアミン、1,2-シクロヘプタレンジアミン、2,3-ジメチルブタレンジアミン、1-メチル-2,2-ジフェニルエチレンジアミン、1-イソブチル-2,2-ジフェニルエチレンジアミン、1-イソプロピル-2,2-ジフェニルエチレンジアミン、1-メチル-2,2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-イソブチル-2,2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-イソプロピル-2,2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-ベンジル-2,2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-メチル-2,2-ジナフチルエチレンジアミン、1-イソブチル-2,2-ジナフチルエチレンジアミン、1-イソプロピル-2,2-ジナフチルエチレンジアミン、などの光学活性ジアミン化合物およびR<sup>9</sup>ないしR<sup>10</sup>の置換基のうち1つないし2つともスルフォニル基あるいはウレタン基である光学活性ジアミン化合物を例示することができる。さらに用いることのできる光学活性ジアミンは例示した光学活性エチレンジアミン誘導体に限るものでなく光学活性なプロパレンジアミン、ブタレンジアミン、フェニレンジアミン誘導体を用いることができる。これら光学活性アミン化合物の使用量は遷移金属錯体に対し、モノアミン化合物の場合は1~20当量の範囲であり、好ましくは2~10当量がのぞましく、ジアミン化合物の場合は0.5~10当量で好ましくは1~5当量の範囲である。

【0028】なお、この発明では、液体溶媒として、反応原料、触媒系を可溶化するものであれば適宜なものを用いることができる。例としてトルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素溶媒、ペンタン、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン含有炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコールなどのアルコール系溶媒、アセトニトリル、DMF、N-メチルピロリドン、DMSOなどヘテロ原子を含む有機溶媒を用いることができる。生成物がアルコールであることからアルコール系溶媒が好適である。反応基質が溶媒に可溶化しにくい場合は上記溶媒から選択して混合溶媒として用いることができる。



【0029】溶媒の量が反応基質の溶解度および経済性により判断される。2-プロパノールの場合基質濃度は、基質によっては1%以下の低濃度から無溶媒に近い状態で反応を行うことができるが、好ましくは20~50重量%で用いることが望ましい。そして、この発明における水素の圧力は、本触媒系が極めて高活性であることから1気圧で十分であるが、経済性を考慮すると1~200気圧の範囲で、好ましくは3~100気圧の範囲が望ましいが、プロセス全体の経済性を考慮して50気圧以下でも高い活性を維持することも可能である。

【0030】反応温度は経済性を考慮して15℃から100℃で行うことが好ましいが25~40℃の室温付近で反応を実施することができる。しかしながら本発明に

おいては-30~0℃の低温でも反応が進行することを特徴としている。反応時間は反応基質濃度、温度、圧力等の反応条件によって異なるが数分から10時間で反応は完結する。実施例で具体的に例示する。

【0031】この発明における反応は反応形式がバッチ式においても連続式においても実施することができる。

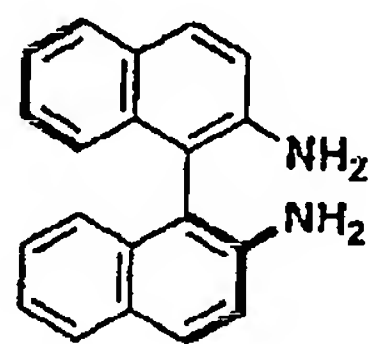
【0032】

【実施例】以下実施例を示し、さらに詳しくこの発明方法について説明する。代表例として用いることのできるジアミン配位子については次の表1に示した。

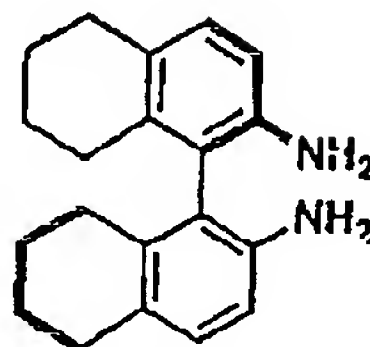
【0033】

【表1】

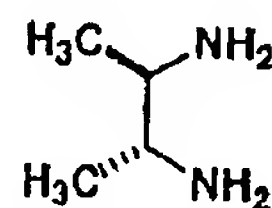
### ジアミン配位子



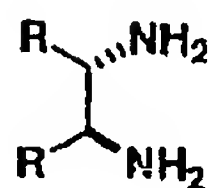
(S)-1



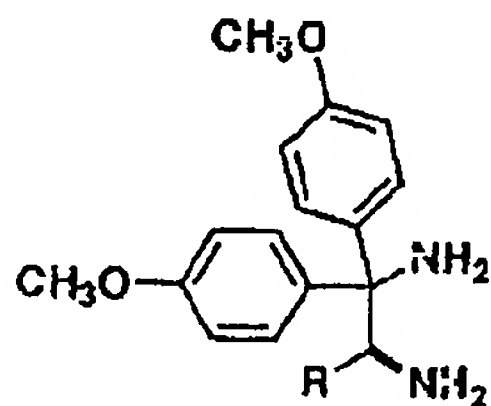
(R)-2



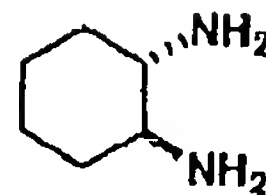
(2R,3R)-3



(S,S)-4: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
(S,S)-5: R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>



(S)-6: R = CH<sub>3</sub>  
(S)-7: R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>  
(S)-8: R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH



(S,S)-9

### 【0034】実施例1

シュレンク反応管にKOHの0.5M 2-プロパノール溶液(120μL)と(S,S)-ジフェニルエチレンジアミン(8.5mg, 0.04mmol)と2,4'-ジクロロベンゾフェノン(502mg, 2.0mmol)および15mlの2-プロパノールおよび4mlのトルエンをアルゴン気流下で仕込み、脱気-アルゴン置換を行った後この溶液にさらに[RuCl<sub>2</sub>(p-シメン)]<sub>2</sub>(6.1mg, 0.01mmol)加えて

反応溶液を調製する。この溶液を脱気-アルゴン置換を繰り返し行い、完全に溶解させた後、100mlの金属製オートクレーブに移し水素を40気圧まで圧入することにより反応を開始させた。

【0035】28℃で4時間攪拌した後、常温にもどし反応化合物を高速液体クロマトグラフィーと<sup>1</sup>H-NMR分析により生成物の同定と反応収率(95%)を求めた。さらに得られた(+)-2,4'-ジクロロベンズヒドロールの光学純度は光学活性カラムを用い高速液体



クロマトグラフィーにより決定し、45% eeの結果を得た。

#### 実施例2

シュレンク反応管にKOHの0.5M 2-プロパノール溶液(120 $\mu$ L)と(S,S)ジフェニルエチレンジアミン(8.5mg, 0.04mmol)と2,4'-ジクロルベンゾフェノン(502mg, 2.0mmol)および15mlの2-プロパノールおよび4mlのトルエンさらに100 $\mu$ LのDMFをアルゴン気流下で仕込み、脱気-アルゴン置換を行った後この溶液にさらに[RuCl<sub>2</sub>(cod)]<sub>2</sub>(2.8mg, 0.01mmol)を加えて反応溶液を調製する。この溶液を脱気-アルゴン置換を繰り返し行い、完全に溶解させた後、100mlの金属製オートクレーブに移し水素を40気圧まで圧入することにより反応を開始させた。

【0036】28℃で4時間攪拌した後、常温にもどし反応化合物を高速液体クロマトグラフィーと<sup>1</sup>H-NMR分析により生成物の同定と反応収率(55%)を求めた。さらに得られた(+)-2,4'-ジクロルベンズヒドロールの光学純度は光学活性カラムを用い高速液体クロマトグラフィーにより決定し、55% eeの結果を得た。

#### 実施例3

シュレンク反応管にKOHの0.5M 2-プロパノール溶液(120 $\mu$ L)と(S,S)ジフェニルエチレンジアミン(8.5mg, 0.04mmol)とアセトフェノン(601mg, 5.0mmol)および15mlの2-プロパノールおよび4mlのトルエンさらに100 $\mu$ LのDMFをアルゴン気流下で仕込み、脱気-アルゴン置換を行った後この溶液にさらに[RuCl<sub>2</sub>(cod)]<sub>2</sub>(2.8mg, 0.01mmol)を加えて反応溶液を調製する。この溶液を脱気-アルゴン置換を繰り返し行い、完全に溶解させた後、100mlのガラス製オートクレーブに移し水素を40気圧まで圧入することにより反応を開始させた。

【0037】28℃で4時間攪拌した後、常温にもどし反応化合物を高速液体クロマトグラフィーと<sup>1</sup>H-NMR分析により生成物の同定と反応収率(75%)を求めた。さらに得られた(R)-1-フェニルエタノールの光学純度は光学活性カラムを用い高速液体クロマトグラフィーにより決定し、39% eeの結果を得た。

#### 実施例4

シュレンク反応管にKOHの0.5M 2-プロパノール溶液(120 $\mu$ L)と(S,S)ジフェニルエチレンジアミン(8.5mg, 0.04mmol)とアセトフェノン(601mg, 5.0mmol)および15mlの2-プロパノールおよび4mlのトルエンさらに100 $\mu$ Lのピリジンをアルゴン気流下で仕込み、脱気-アルゴン置換を行った後この溶液にさらに[RuCl<sub>2</sub>(p-シメン)]<sub>2</sub>(6.1mg, 0.01mmol)

1)を加えて反応溶液を調製する。この溶液を脱気-アルゴン置換を繰り返し行い、完全に溶解させた後、100mlのガラス製オートクレーブに移し水素を40気圧まで圧入することにより反応を開始させた。

【0038】28℃で4時間攪拌した後、常温にもどし反応化合物を高速液体クロマトグラフィーと<sup>1</sup>H-NMR分析により生成物の同定と反応収率(30%)を求めた。さらに得られた(R)-1-フェニルエタノールの光学純度は光学活性カラムを用い高速液体クロマトグラフィーにより決定し、28% eeの結果を得た。

#### 実施例5

シュレンク反応管にKOHの0.5M 2-プロパノール溶液(120 $\mu$ L)と(S,S)ジフェニルエチレンジアミン(8.5mg, 0.04mmol)とアセトフェノン(601mg, 5.0mmol)および15mlの2-プロパノールおよび4mlのトルエンさらに100 $\mu$ LのDMFをアルゴン気流下で仕込み、脱気-アルゴン置換を行った後この溶液にさらに[RuCl<sub>2</sub>(p-シメン)]<sub>2</sub>(6.1mg, 0.01mmol)を加えて反応溶液を調製する。この溶液を脱気-アルゴン置換を繰り返し行い、完全に溶解させた後、100mlのガラス製オートクレーブに移し水素を40気圧まで圧入することにより反応を開始させた。

【0039】28℃で4時間攪拌した後、常温にもどし反応化合物を高速液体クロマトグラフィーと<sup>1</sup>H-NMR分析により生成物の同定と反応収率(100%)を求めた。さらに得られた(R)-1-フェニルエタノールの光学純度は光学活性カラムを用い高速液体クロマトグラフィーにより決定し、10% eeの結果を得た。

#### 実施例6

シュレンク反応管にKOHの0.5M 2-プロパノール溶液(120 $\mu$ L)と(S,S)ジフェニルエチレンジアミン(8.5mg, 0.04mmol)とアセトフェノン(601mg, 5.0mmol)および15mlの2-プロパノールおよび4mlのトルエンをアルゴン気流下で仕込み、脱気-アルゴン置換を行った後この溶液にさらに[RuCl<sub>2</sub>(p-シメン)]<sub>2</sub>(6.1mg, 0.01mmol)を加えて反応溶液を調製する。この溶液を脱気-アルゴン置換を繰り返し行い、完全に溶解させた後、100mlのガラス製オートクレーブに移し水素を4気圧まで圧入することにより反応を開始させた。

【0040】28℃で4時間攪拌した後、常温にもどし反応化合物を高速液体クロマトグラフィーと<sup>1</sup>H-NMR分析により生成物の同定と反応収率(76%)を求めた。さらに得られた(S)-1-フェニルエタノールの光学純度は光学活性カラムを用い高速液体クロマトグラフィーにより決定し、20% eeの結果を得た。

#### 【0041】

【発明の効果】以上詳しく説明した通り、この発明によ

り、より高純度で高収率での各種光学活性アルコール類  
の取得が可能となる。また、工業的な触媒の回収におい

ても簡便に行うことができる。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>                      識別記号  
C 0 7 C   33/46  
// C 0 7 B   61/00                      3 0 0  
C 0 7 M   7:00

F I  
C 0 7 C   33/46  
C 0 7 B   61/00                      3 0 0

(72)発明者 池平 秀行  
京都府向日市上植野町菱田1-5  
(72)発明者 村田 邦彦  
愛知県豊田市八草町釜ノ前551-2 K S  
マンションD-20

(72)発明者 碓屋 隆雄  
東京都北区田端4-5-5-602  
(72)発明者 大熊 毅  
愛知県愛知郡長久手町戸田谷1505 ハビテ  
ーション3-B  
(72)発明者 野依 良治  
愛知県日進市梅森町新田135-417